

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 56-039013

(43)Date of publication of application : 14.04.1981

(51)Int.Cl.

A61K 9/08

(21)Application number : 54-114820

(71)Applicant : KAKEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 06.09.1979

(72)Inventor : ISHII YUKIHISA

SAKAI YASUO

GOTO TAKAO

MASUDA KIYOSHI

## (54) OPHTHALMIC SOLUTION FOR REGULATING INTRAOCULAR TENSION

## (57)Abstract:

PURPOSE: To provide an ophthalmic solution for regulating intraocular tension, containing a specific component at a low concentration, storable for a long period in a specific pH range controlled with a buffer solution, having intraocular tension-lowering activity, free from side effects such as local stimulation, and useful as a remedy for hypertonia bulbi, glaucoma, etc.

CONSTITUTION: A solution containing (A) 0.05W4.0w/v% of an ophthalmologically permissible water-soluble salt (e.g. hydrochloric acid salt) of 2-acetyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)benzofuran (befnorol), (B) 0.001W0.1w/v% of benzalkonium chloride or benzethonium chloride, and (C) 0.02W2w/v% of at least one compound selected from polyvinyl alcohol, methyl cellulose, etc., is adjusted at pH5.0W8.0 with a buffer solution to obtain the titled ophthalmic solution. The especially preferable buffer solution is the combination of potassium dihydrogen phosphate and sodium dihydrogen phosphate.

EFFECT: The pharmacological activity of befnorol can be effectively exhibited.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭56—39013

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/08

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

④ 公開 昭和56年(1981)4月14日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑭ 眼圧調整用点眼液

① 特 願 昭54—114820

② 出 願 昭54(1979)9月6日

⑦ 発 明 者 石井幸久  
草津市木川町336番地の136

⑧ 発 明 者 坂井康夫  
草津市東矢倉3丁目1番17号

⑦ 発 明 者 後藤孝夫  
草津市東矢倉2丁目11番3号

⑧ 発 明 者 増田清  
大津市一里山3丁目28番16号

⑨ 出 願 人 科研薬化工株式会社  
東京都中央区日本橋本町4丁目  
7番地

⑩ 代 理 人 弁理士 朝日奈宗太

明 細 書

1 発明の名称

眼圧調整用点眼液

2 特許請求の範囲

- 1 (A) 2 - アセチル - 7 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルアミノプロポキシ)ベンゾフランの眼科学的に許容しうる水溶性の塩を 0.05 ~ 4.0 W/V%、(B) 塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムを 0.001 ~ 0.1 W/V%、(C) ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースの少なくとも1種を 0.02 ~ 2.0 W/V% 含有してなり、かつ緩衝剤で pH を 5.0 ~ 8.0 に調整してなる眼圧調整用点眼液。
- 2 (A) 成分の濃度が 0.1 ~ 1.0 W/V% である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。
- 3 (B) 成分の濃度が 0.003 ~ 0.01 W/V% である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。

- 4 (C) 成分の濃度が 1.0 ~ 1.5 W/V% である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。
- 5 pH が 6.8 ~ 7.6 である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。
- 6 (A) 成分が塩酸塩である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。

3 発明の詳細な説明

本発明は新規な眼圧調整用点眼液、とくに高眼圧症ないし緑内障の治療に有効な眼圧調整用点眼液に関する。

従来より高眼圧症ないし緑内障用の眼圧調整剤としてはピロカルピン点眼液が多用されている。しかしピロカルピン点眼液は眼圧を下降させるのみならず、瞳孔括約筋と毛様体に作用し、その結果縮瞳による暗黒感、調節性障害あるいは結膜充血などの副作用を有することが知られている。かかる副作用はとくに運輸、交通関係に従事している者にとっては作業上きわめて重大な危険を招くものである。また白内障を

(1)

(2)

有する初老の患者のばあいは縮瞳により視力障害を増強することになる。これらのことからピロカルピン点眼液にかわる高眼圧症用ないし緑内障用の眼圧調整剤の開発が望まれている。

エピネフリン点眼液はこのような要望から生れたものであるが、この点眼液も結膜充血、眉毛部痛あるいはアレルギー性眼瞼結膜炎などの副作用を有し、ときには数値による眼圧上昇を招くこともあり、あまり用いられていない。その他にも表面麻酔剤、向精神剤などが緑内障などの眼圧降下をもたらす薬剤として臨床的に試みられているが、いずれも実用化にはいつていない。

最近になりβ受容体遮断剤がこの領域で有望視されはじめ、β受容体遮断剤の1種で循環器用薬として評価されつつある2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-イソプロピルアミノプロポキシ)ベンゾフラン(以下、ベフノロールと略称する)が高眼圧症ないし緑内障治療用の点眼剤としても有用であることが見出された。

(3)

すなわち本発明は、(A)ベフノロールの眼科学的に許容しうる水溶性の塩を0.05~4.0%(w/v、以下同様)、(B)塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムを0.001~0.1%、(C)ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースの少なくとも1種を0.02~2.0%含有してなり、かつ緩衝剤でpHを5.0~8.0に調整してなる眼圧調整用点眼液に関する。

本発明はベフノロールによる眼圧降下作用はその眼内移行量に依存し、ベフノロールの眼内移行量は(B)成分である塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムおよび(C)成分であるポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースの存在によつて大巾に増大すること、かつベフノロールの眼内移行量は特定のpH領域でとくに増大すること、しかもベフノロールのヒトの眼に対する刺激が(B)成分および(C)成分の存在および前記特定のpH領域で減弱される

(5)

ところで医薬品の具備すべき基本的な性質として有効性、安全性および安定性がある。これを高眼圧症ないし緑内障治療用の点眼液についてみると眼圧の降下作用とその適度な持続性を有し、しかも副作用がなく、すなわち瞳孔調節機構に影響を及ぼさず、眼の屈折に影響を及ぼさずかつ刺激性がなく、さらに製剤として安定であることが必要とされる。かかる観点から前記ベフノロールの点眼液をみてみるとその有効性、安全性は太根らによりある程度実証されている(「眼臨床床医報」第73巻、第3号、35~40頁(昭和54年)参照)ものの、未だ完全な点眼液とはいえないものである。

そこで本発明者らはベフノロールをより適確により安全な点眼液として製剤化すべく、すなわちより低濃度で有効性を発揮しかつ局所刺激がより少なくしかも長期間安定な製剤化を目指して鋭意研究を重ねた結果、本発明に到達した。

(4)

こと、さらにベフノロールは(D)成分および(E)成分の存在および前記特定のpH領域で長期間安定であるというまったく新たな知見を見出して完成されたものである。

しかして本発明の点眼液は、低濃度のベフノロールによつても効果的に緑内障などの眼圧降下作用を示しかつ局所刺激などの副作用がなく、しかも長期間安定であり、ベフノロールのすぐれた薬理作用を有効に発揮せしめうるところのきわめてすぐれた点眼液である。

本発明の点眼液において、(A)成分として用いるベフノロールの眼科学的に許容しうる水溶性の塩としてはたとえば塩酸塩、クエン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩などがあげられる。これらの塩のうちでは経済性、製剤後の安定性などの観点からとくに塩酸塩が好ましい。(A)成分の濃度は0.05~4.0%であることが必要であり、なかんづく0.1~1.0%が好ましい。(A)成分の濃度が前記範囲より低いと眼圧降下作用が顕著でなく、前記範囲より高い

(6)

と不経済だけでなく、局所麻酔作用が発現して結内降治療薬としてあまり好ましくない。

(b)成分は細菌などによる汚染を防止するための通常の保存剤として作用するとともに後記(c)成分とともに(a)成分の角膜透過性を促進してその眼内移行量を増大せしめる作用を兼ねそなえているものである。パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどの保存剤ではかかる(a)成分の眼内移行量の増大作用が期待できない。(b)成分としては低濃度で防腐効果を発揮し、緑膿菌に対して有効であり、眼粘膜に対する刺激性が少いなどの観点からとくに塩化ベンザルコニウムが好ましい。(b)成分の濃度は0.001~0.1%であることが必要であり、なかんづく0.003~0.01%が好ましい。(b)成分の濃度が前記範囲より低いと防腐効果が充分でなくかつ(a)成分の眼内移行量を増大する作用に乏しく、前記範囲より高いと局所刺激作用など好ましくない作用が発現してくる。

(c)成分は点眼液に粘性をもたせて眼圧降下作

(7)

液のpHとほとんど一致しており、前記(b)成分および(c)成分の存在とこのpH領域とが相まつて(a)成分の刺激作用が減弱される。しかしてpHが前記範囲より大きいと(a)成分の溶解性が低下し、前記範囲より小さいと(a)成分の眼内移行量が低下する。pH調整用の緩衝剤としては眼科薬学的に許容しうるものであればとくに制限されないが、たとえばリン酸二水素カリウムとリン酸水素二ナトリウムの組合わせがとくに好ましいものとしてあげられる。

本発明の点眼液には前記成分以外に塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸などの通常の添加剤を配合してもよい。

本発明の点眼液はたとえば高眼圧結内降患者に1~2滴程度点眼すると約3~4時間で正常眼圧にもどる程度にすぐれた眼圧降下作用を示す。

本発明の点眼液の調製法はとくに制限されないが、たとえば緩衝剤の水溶液に(c)成分を添加溶解し、ついでこれに(a)成分と(b)成分を添加溶

(8)

用を持続させあるいは角膜を保護する作用とともに、前記(b)成分とともに(a)成分の角膜透過性を促進してその眼内移行量を増大させる作用を有するものである。(c)成分としてはポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースが単独もしくは2種以上併用して用いられるが、製品の品質がよくそろっていること、および溶解性がよいことなどの観点から、とくにポリビニルアルコールが好ましい。(c)成分の濃度は0.02~2.0%であることが必要であり、なかんづく1.0~1.5%が好ましい。(c)成分の濃度が前記範囲より低いと眼圧降下作用の持続効果および角膜の保護効果に乏しくかつ(a)成分の眼内移行量を増大する作用に乏しく、前記範囲より高いと製剤化が困難になるだけでなく、点眼時のさし心地がわるくなる。

本発明の点眼液はpH5.0~8.0、好ましくは6.8~7.6に調整される。(a)成分の眼内移行量はかかるpH領域で増大する。しかもこのpH領域は眼

(8)

解し、えられた溶液に水を加えて所望の濃度に調整したのち除菌ろ過することによつて調製される。媒体の水としては通常滅菌精製水が用いられる。

つぎに実施例および比較例をあげて本発明の点眼液を説明する。

実施例1および比較例1~3

第1表に示される処方にしたがつて点眼液を調製した。第1表においてBFEはベフノロールの塩酸塩を意味する。

2500

00

解

1

解

成分	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3
BFE	0.5	0.5	0.5	1.0
リン酸二水素カリウム(無水)	0.250	0.250	0.303	0.303
リン酸水素二ナトリウム(12水塩)	2.859	2.859	0.794	0.794
塩化ナトリウム	0.254	0.254	0.527	0.449
ポリビニルアルコール	1.5	—	—	—
10%塩化ベンザルコニウム溶液 (ml)	0.08	0.08	—	—
ペラオキシ安息香酸メチル	—	—	0.036	0.036
ペラオキシ安息香酸プロピル	—	—	0.019	0.019
全量 (ml)	100	100	100	100
pH	7.4	7.4	6.7	6.7

菌精製水を加えて全量を 100ml にしたのち、除菌濾過することによつて調製した。

えられた点眼液をつぎの試験に供した。

#### (1) BFE の眼内移行量

各点眼液を麻酔しない3羽のウサギの目に 20μl 点眼し、20分後房水をシリンジで引き出し、房水中の BFE 濃度を測定した。それぞれ一群3羽、合計48羽のウサギを用いて点眼後1時間、2時間、4時間および6時間における房水中の BFE 濃度を測定した。結果を第1図に示す。第1図における房水中の BFE 濃度は3羽のウサギの平均値である。

#### (2) 眼圧降下作用

眼圧計により各時間の眼圧を測定し、点眼液を点眼する前の眼圧との差(眼圧降下(mmHg))を求めた。結果を第2図に示す。第2図における眼圧降下(mmHg)是一群3羽のウサギの平均値である。

#### (3) 眼に対する刺激作用

年齢22~39才の正常な成人男子6人の有志

実施例1の点眼液は、リン酸二水素カリウム(無水)とリン酸水素二ナトリウム(12水塩)を滅菌精製水に溶解した溶液80mlに塩化ナトリウムを溶解し、これにポリビニルアルコールを添加し、激しく攪拌して完全に溶解せしめ、ついでBFEと10%塩化ベンザルコニウム溶液を添加し溶解せしめ、えられた溶液に滅菌精製水を加えて全量を100mlにしたのち除菌濾過することによつて調製した。実施例1の点眼液は透光容器中に保存したばあいサンライトボックス(40~50℃、隔日6000ルクス以上)中に1ヵ月放置しても何ら変化がなかつた。

比較例1~3の点眼液はリン酸二水素カリウム(無水)とリン酸水素二ナトリウム(12水塩)を滅菌精製水に溶解した溶液80mlに塩化ナトリウムを溶解し、ついでBFEと10%塩化ベンザルコニウム溶液(比較例1)を添加するかあるいはBFEとペラオキシ安息香酸メチルおよびペラオキシ安息香酸プロピルを添加(比較例2~3)し、約60℃にて溶解せしめ、えられた溶液に滅

図

菌に各点眼液を1滴(約35μl)点眼し、刺激の程度を観察した。結果を第3図に示す。第3図における刺激の程度はつぎの基準によつた。

—: まつたく刺激を感じない。

+: わずかに刺激を感じる。

++: 明確に刺激を感じる。

+++ : 強い刺激を感じる。

第1~3図から明らかなごとく、BFEの眼内移行量および眼圧降下作用は塩化ベンザルコニウムおよびポリビニルアルコールの存在により増強されること、さらにヒトの眼に対する刺激も塩化ベンザルコニウムおよびポリビニルアルコールの存在によつて減弱されることがわかる。実施例2~4および比較例4~5

リン酸二水素カリウム(無水)とリン酸水素二ナトリウム(12水塩)の使用量を変えて点眼液のpHを第2表に示すごとく変更したほかは実施例1と同様にして点眼液を調製した。なおpH 8.5の点眼液(比較例5)は沈殿が生じ調製が不可能であつた。

図

えられた各点眼液について実施例1と同様に  
して点眼1時間後のBFEの眼内移行量(房水中  
のBFE濃度)を調べた。結果を第2表に示す。

第 2 表

	比較例4	実施例2	実施例3	実施例4	比較例5
pH	4.5	5.4	6.7	7.6	8.5
房水中のBFE濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	0.3	0.7	1.7	2.4	—

第2表から、pHが高くなるにつれてBFEの眼  
内移行量が増大し、pHが5.0～8.0の範囲内の  
点眼液(実施例2～4)のばあいにはBFEの眼内  
移行量が充分であることがわかる。pHが5.0よ  
り低い点眼液(比較例4)のばあいにはBFEの眼  
内移行量が充分でない。なおpHが8.0より高  
くなると前述のごとく点眼液の調製が不可能で  
ある。

実施例5～9および比較例6～8

塩化ベンザルコニウムの濃度を第3表に示す

05

第 3 表

塩化ベンザルコニウム 濃度(%)	房水中のBFE濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	比較例6		比較例7		実施例5		実施例6		実施例7		実施例8		実施例9		比較例8	
		0	0.8	0.0005	0.9	0.0015	1.2	0.004	1.8	0.009	2.2	0.02	2.5	0.08	2.6	0.12	2.6

05

ごとく変更したほかは実施例1と同様にして点  
眼液を調製した。

えられた各点眼液について実施例1と同様に  
して点眼20分後のBFEの眼内移行量(房水中の  
BFE濃度)を調べた。結果を第3表に示す。

第3表から、塩化ベンザルコニウムの濃度が  
高くなるにつれてBFEの眼内移行量が増大し、  
塩化ベンザルコニウムの濃度が0.001～0.1%の  
範囲の点眼液(実施例5～9)のばあいにはBFE  
の眼内移行量が充分であることがわかる。塩化  
ベンザルコニウムの濃度が0.001%より低い点眼  
液(比較例6～7)のばあいにはBFEの眼内移行  
量が充分でなく、一方0.1%より高い点眼液(比  
較例8)のばあいにはBFEの眼内移行量がそれ以  
上増大せずかつ眼粘膜に対する刺激が強すぎる  
ので好ましくない。

実施例10～15

第4表に示される処方にしたがって実施例1  
と同様にして点眼液を調製した。

05

成分	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15
BFE	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
リン酸二水素カリウム (無水)	0.250	0.250	0.250	0.250	0.303	0.250
リン酸水素ナトリウム12水塩	2.859	2.859	2.859	2.859	0.794	0.027
塩化ナトリウム	0.254	0.254	0.254	0.234	0.527	0.705
ポリビニルアルコール	1.5	-	-	-	1.5	1.5
メチルセルロース	-	0.1	-	-	-	-
カルボキシメチルセルロース	-	-	0.02	-	-	-
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	-	0.1	-	-
EDTA二ナトリウム塩	-	0.01	-	0.3	0.1	0.1
EDTA二ナトリウム塩 (m)	0.1	-	-	-	-	-
全量 (mg)	100	100	100	100	100	100
pH	7.4	7.4	7.4	7.4	6.7	5.4

特開昭56- 39013(6)

えられた点眼液はいずれも実施例1の点眼液と同様にすぐれた眼圧降下作用を示しかつ眼に対する刺激も減弱されており、しかも安定性にすぐれたものであった。

#### 4 図面の簡単な説明

第1～2図はそれぞれ実施例1および比較例1～3の点眼液をウサギの眼に点眼したさいにおける房水中のBFE濃度の変化および眼圧の変化を示すグラフであり、第3図は実施例1および比較例1～3の点眼液をヒトの眼に点眼したさいにおける刺激頻度を示すグラフである。

特許出願人 科研薬化工株式会社  
代理人 弁理士 朝日奈宗太

図1

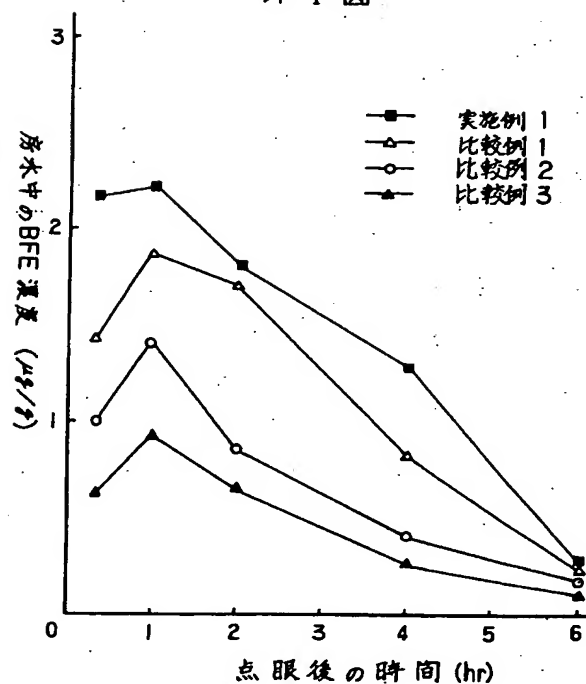
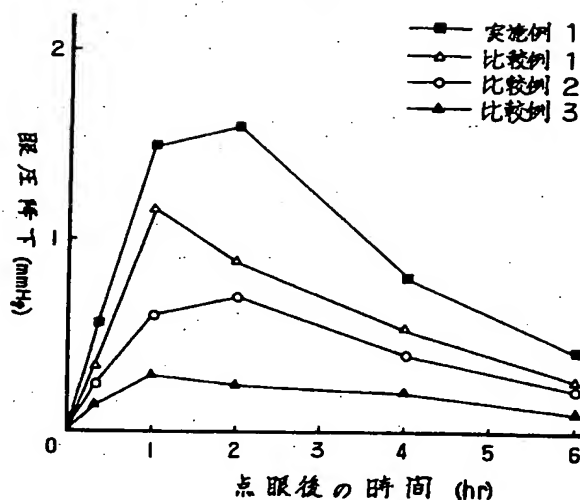


図2



昭和55年8月13日

特許庁長官 川原能雄 殿

## 1 事件の表示

昭和54年特許願第114820号

## 2 発明の名称

眼圧調整用点眼液

## 3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町4丁目7番地

名称 カケンヤカワ  
科研薬化工株式会社

代表者 代表取締役 伊藤 一

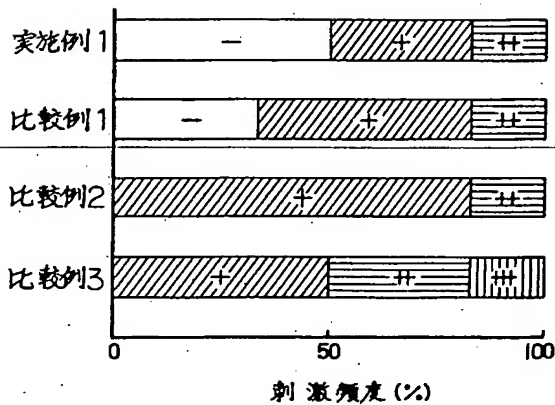
## 4 代理人 〒540

住所 大阪市東区京橋3丁目60番地 北川ビル

氏名 (6522) 弁理士 朝日奈 宗太

電話 (06) 943-8922 (代)

オ3図



## 5 補正の対象

- (1) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄
- (2) 図面

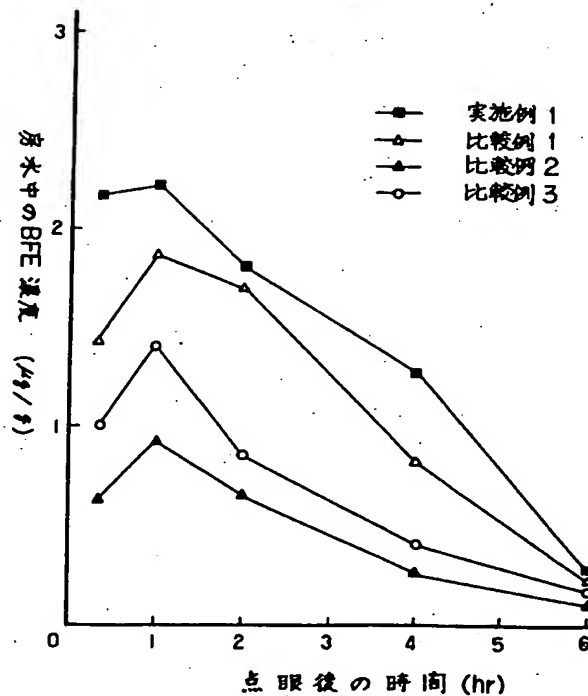
## 6 補正の内容

- (1) 明細書4頁12行の「眼圧臨床医報」を「眼科臨床医報」と補正する。
- (2) 同14頁12行の「ベンゼルコニウム」を「ベンザルコニウム」と補正する。
- (3) 図面(第1図および第2図)を別紙補正された図面(第1図および第2図)のとおりに補正する。

## 7 添付書類の目録

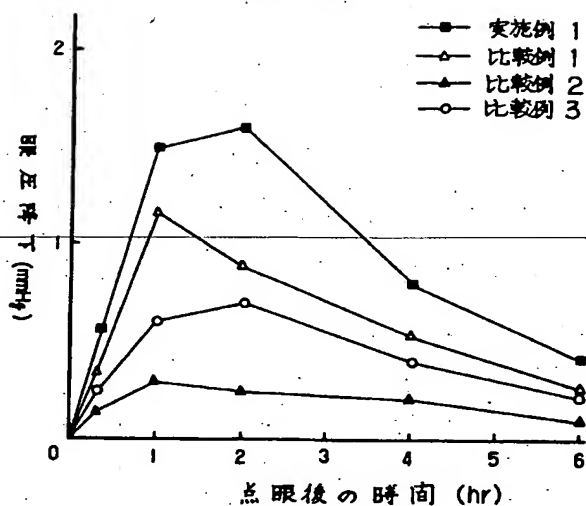
- (1) 補正された図面(第1図および第2図) 1通

オ1図





才 2 図



特開昭56- 39013 (8)

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和 55 年 8 月 14 日

特許庁長官 川 原 能 雄 殿

1 事件の表示

昭和 54 年特許願第 114820 号

2 発明の名称

眼圧調整用点眼液

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区日本橋本町4丁目7番地

名 称 カンヤカコウ  
科研薬化工株式会社

代表者 滝 澤 孝 一

4 代 理 人 〒540

住 所 大阪市東区京橋3丁目60番地 北川ビル

氏 名 (6522) 弁理士 朝 日 奈 宗 太

電話 (06) 943-8922 (代)

5 補正の対象

- (1) 明細書の「特許請求の範囲」の欄
- (2) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6 補正の内容

- (1) 明細書の「特許請求の範囲」を別紙「補正された特許請求の範囲」のとおり補正する。
- (2) 明細書6頁下から3行の「0.1~1.0 割を「0.1~2.0 割」と補正する。

7 添付書類の目録

- (1) 補正された特許請求の範囲 1 通

補正された特許請求の範囲

- 「1 (A) 2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-イソプロピルアミノプロピキシ)ベンゾフランの眼科学的に許容しうる水溶性の塩を0.05~4.0W/V%、(B)塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムを0.001~0.1W/V%、(C)ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースの少なくとも1種を0.02~2.0W/V% 含有してなり、かつ緩衝剤でpHを5.0~8.0に調整してなる眼圧調整用点眼液。
- 2 (A)成分の濃度が0.1~2.0W/V%である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。
- 3 (B)成分の濃度が0.005~0.01W/V%である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。
- 4 (C)成分の濃度が1.0~1.5W/V%である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。
- 5 pHが6.8~7.6である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。

6 (A)成分が塩酸塩である特許請求の範囲第1  
項記載の点眼液。」

以 上

---

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**